

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES
sur la Pénétration Diadermique
des divers
Eléments des Eaux sulfurées sodiques

THÈSE
pour le
DOCTORAT EN MÉDECINE
présentée et soutenue publiquement le 18 Novembre 1939
PAR

ROBERT CABARÉ
Lauréat de la Faculté de Médecine de Toulouse
Diplômé d'Hygiène et de Médecine Préventive
Diplômé de Médecine Légale et de Psychiatrie
Né à Sousse (Tunisie) le 26 Janvier 1914

MEMBRES DU JURY :

MM. PORTES, Professeur de Physique Médicale.....	Président.
FOURMENT, Professeur de Matière Médicale.....	Juges.
ROQUES, Agrégé d'Histoire naturelle pharmaceutique.....	
SARROUY, Agrégé de Médecine.....	



ALGER
ANCIENNE IMPRIMERIE VICTOR HEINTZ
41, Rue Mogador, 41

1939

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES sur la Pénétration Diadermique

des divers

Eléments des Eaux sulfurées sodiques

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 18 Novembre 1939

PAR

ROBERT CABARÉ

Lauréat de la Faculté de Médecine de Toulouse

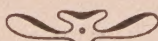
Diplômé d'Hygiène et de Médecine Préventive

Diplômé de Médecine Légale et de Psychiatrie

Né à Sousse (Tunisie) le 26 Janvier 1914

MEMBRES DU JURY :

MM. PORTES, Professeur de Physique Médicale.....	Président.
FOURMENT, Professeur de Matière Médicale.....	Juges.
ROQUES, Agrégé d'Histoire naturelle pharmaceutique.....	
SARROUY, Agrégé de Médecine.....	



ALGER
ANCIENNE IMPRIMERIE VICTOR HEINTZ
41, Rue Mogador, 41

1939

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Doyen	MM. N...
Doyen honoraire.....	HERAIL (*, I. ☿).
Assesseur	COSTANTINI (O. *, ☿, I. ☿).

PROFESSEURS

Clinique médicale.....	MM. AUBRY (O. *, ☿, I. ☿).
Clinique gynécologique.....	CABANES (*, ☿, I. ☿).
Clinique chirurgicale.....	COSTANTINI (O. *, ☿, I. ☿).
Botanique et matière médicale.....	FOURMENT (I. ☿, ☿, O. *).
Clinique médicale et hygiène infantile.	GILLOT (I. ☿).
Médecine légale.....	GIRAUD (O. *, ☿, I. ☿).
Clinique obstétricale et puériculture du premier âge.....	
Anatomie	LAFFONT (O. *, ☿, I. ☿).
Clinique thérapeutique médicale.....	LEBLANC (*, ☿, I. ☿).
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	LEBON (O. *, ☿, I. ☿).
Chimie biologique et médicale.....	
Pharmacie	LOMBARD (*, ☿, I. ☿).
Bactériologie	GIBERTON (*, A. ☿).
Clinique psychiatrique	MUSSO (*, I. ☿).
Physique médicale	PINOY (*, I. ☿).
Anatomie pathologique	POROT (I. ☿).
Clinique des maladies des pays chauds, des maladies syphilitiques et cutanées.	PORTES (*, ☿, I. ☿).
Parasitologie et zoologie médicale.....	MONTPELLIER (I. ☿).
Physiologie	
Hygiène, hydrologie et climatologie.....	RAYNAUD (*, ☿, I. ☿).
Chimie générale pharmaceutique et toxicologie	SENEVET (☿, I. ☿).
Clinique ophtalmologique	TOURNADE (O. *, ☿, I. ☿).
Histologie et Embryologie	BENHAMOU (*, ☿, A. ☿).
	WUNSCHENDORFF (I. ☿).
	TOULANT (*, ☿, I. ☿).
	BENOIT (A. ☿).

PROFESSEURS HONORAIRES

M. ARGAUD (*, ☿, I. ☿).	M. HERAIL (*, I. ☿).
M. COURRIER (*, ☿, I. ☿).	M. WEBER (*, ☿, I. ☿).

PROFESSEURS SANS CHAIRE

M. HOUEL (*, ☿, I. ☿), agrégé pérennisé (Obstétrique).	M. RIBET (*, ☿, I. ☿), agrégé pérennisé (Anatomie).
--	---

CHARGÉ DE COURS

Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	M. H. ABOULKER (*, ☿, A. ☿)
--	-----------------------------

AGREGES

Accouchements	MM. JAHIER.
Médecine	LACROIX (A. ☿).
Histologie	THIODET.
Chirurgie	SARROUY (*, *).
	KEHL.
	SABADINI (A. ☿).
	GOINARD.
	CURTILLET.
	N...
	N...
	ETTORI (A. ☿).
	ROQUES (A. ☿).
	N...
	MONNET.

AGREGE LIBRE CHARGE D'UN COURS SANS LIMITE DE TEMPS

Chirurgie	M. FERRARI (*, I. ☿).
-----------------	-----------------------

AGREGES LIBRES

Physiologie	MM. BATTEZ.
Chirurgie	DUBOUCHER (I. ☿).

NOTA. — La Faculté n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

CETTE THESE EST DEDIEE :

A MON PERE

A MA MERE

*Faible témoignage de piété
filiale et d'infinie reconnais-
sance.*

A MES GRANDS PARENTS

A MA COUSINE MARTHE

A MES CHERS DISPARUS

A TOUS LES MIENS

A MON PRESIDENT DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR PORTES

Professeur de Physique Médicale

*qui nous a accueilli dans son
Laboratoire avec bienveillance
et qui nous a fait le très
grand honneur d'accepter la
présidence de notre thèse.*

A MES JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR FOURMENT

Professeur de Matière Médicale

qui a bien voulu nous conduire avec toute sa sympathie et toute sa compétence dans l'élaboration de ce travail.

Qu'il trouve ici l'expression de notre admiration.

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROQUES

Agrégé d'Histoire Naturelle Pharmaceutique

MONSIEUR LE PROFESSEUR SARROUY

Agrégé de Médecine

A MES MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE
DE TOULOUSE :

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ARGAUD
Professeur d'Histologie

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LAFFORGUE
Professeur d'Hygiène

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MOREL
Professeur de Médecine Légale

A MONSIEUR LE PROFESSEUR RISER
Professeur de Clinique Neurologique

A MONSIEUR LE DOCTEUR DIACONO

Directeur du Laboratoire Régional de Sousse

A MONSIEUR LE DOCTEUR BIECHLER

Directeur de l'Hôpital Peyrouton de Sousse

A MONSIEUR LE DOCTEUR GACHEM

Directeur du Dispensaire d'Hygiène Sociale
et de Médecine Préventive de Sousse

A MES AMIS :

LE DOCTEUR J. BOUSQUET

LE DOCTEUR P. EONNET

LE DOCTEUR A. FARGUES

LE DOCTEUR J. LIMOUSE

INTRODUCTION

GÉNÉRALITÉS SUR L'ABSORPTION CUTANÉE

Avant de préciser la pénétration diadermique des divers éléments des eaux sulfurées sodiques, il ne serait pas inutile de rappeler les quelques notions générales qui ont trait à l'histologie et à la physiologie de la peau.

Depuis les nombreuses études publiées, on doit la considérer comme un véritable organe et son importance ne fait plus de doute pour personne.

Si le foie pèse 1 k. 500 et qu'on lui connaisse de multiples fonctions, comment la peau avec ses 4 k. 500 et sa morphologie compliquée ne jouerait-elle pas dans l'économie un rôle important ?

Dans la pathologie journalière, on est frappé des retentissements qu'elle suscite lorsqu'elle est lésée dans une de ses parties ou dans sa totalité. On sait qu'un grand brûlé court de graves dangers et d'autant plus, que la surface de peau atteinte est plus grande.

La dermatologie est un témoin de la variété de ces atteintes et n'est-elle pas considérée à bon escient, dans la pathologie médicale, comme un très gros chapitre qui ne cesse de s'accroître et de s'enrichir.

Histologiquement, la peau est constituée par une première couche : l'épiderme, formé de cellules aplaties et cornées. Au-dessus se trouve un enduit de matière sébacée. Cette matière provient d'innom-

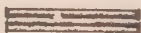
brables glandes localisées dans des régions bien précises.

La couche profonde de l'épiderme est constituée par des cellules imprégnées de cholestérol, de ses éthers et d'ergostérol qui, sous l'influence des radiations ultra-violettes de la lumière solaire est susceptible de fournir des éléments vitaminogènes.

Au-dessous, on retrouve le derme qui est richement et finement vascularisé. Sa capacité sanguine représente à peu près le tiers du contenu total de l'appareil circulatoire. C'est ce qui l'a fait qualifier par M. MOUGEOT de « véritable cœur périphérique ».

Par sa surface et sa vascularisation intense, la peau sert le lieu d'échange entre le corps humain et les milieux ambiants.

Au point de vue physiologique, elle permet non seulement des échanges gazeux, mais encore elle est une véritable « plaque sensible » qui nous renseigne sur toutes les variations qui s'opèrent dans le milieu extérieur. Douée d'une riche innervation, elle joue un rôle sensitivo-sensoriel permettant tous les réflexes de défense et un rôle excréteur (sa valeur correspond à celle de la moitié d'un rein). Elle est aussi un véritable laboratoire où se forment de nombreux ferments diastasiques qui seront repris par la circulation sanguine et qui interviendront à tous propos afin de maintenir dans l'organisme le parfait équilibre.



PREMIERE PARTIE

FACULTÉS D'ABSORPTION CUTANÉE

La faculté de pénétration des médicaments dans l'organisme par la surface cutanée est une des notions physiologiques dont le thérapeute doit tenir grand compte (médicaments toxiques ou très actifs).

C'est certainement avec la voie gastro-intestinale un des modes d'administration des drogues les plus anciennement connus. Avant d'user des voies sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse et intrarachidienne, on s'est servi, pendant des siècles, des voies bucco-stomacale, anale et surtout de la voie diadermique. Témoin la pratique des onguents, pommades et frictions, qui s'est perpétuée jusqu'à nos jours. Le thérapeute et tout spécialement le dermatologiste en ont fait un large usage.

De plus, il est certaines conditions pathologiques: trismus, sténose ou spasmes de l'œsophage, ou du pylore, coma, etc..., ou plus fréquemment états dyspeptiques, médicaments irritants pour la muqueuse gastrique, etc..., dans lesquelles le praticien est contraint d'abandonner la voie habituelle « per os » pour recourir à la voie cutanée dans l'administration des agents thérapeutiques internes.

Le pouvoir absorbant de la peau est connu depuis les temps les plus reculés ; la vieille pratique des frictions mercurielles est celle qui le démontre avec le plus de force. En effet le mercure, compte tenu des vapeurs susceptibles d'être absorbées par l'épithélium pulmonaire, passe dans les urines ; et là, on peut déceler sa présence. De plus, son activité

sur les lésions est certaine. On a fait remarquer que la pénétration au travers d'une peau saine n'est pas identique à celle obtenue sur une peau qui a reçu de nombreux micro-tromatismes, sous l'influence de frictions. Il vaut mieux voir dans cette différence une activation du pouvoir absorbant de la peau subordonnée à l'augmentation de la circulation sanguine, plutôt qu'une action prépondérante des fissures, provoquées par des frictions, et qui rendraient la peau plus facilement perméable.

Certes, l'action des micro-traumatismes doit être prise en considération, mais elle ne doit pas à elle seule expliquer la genèse de l'absorption cutanée.

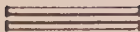
L'expérience de COLIN que nous reprendrons par la suite, permet justement de pouvoir faire la discrimination entre ces deux cas.

Il ne faut pas oublier, en effet, que le vernis sébacé, considéré par certains auteurs comme une barrière infranchissable à l'eau et aux solutions aqueuses, est en réalité formé en majeure partie d'un polymère de l'oléïne : l'élaïdine ; or, ce complexe est très voisin de la lanoline qui est susceptible, comme chacun sait, d'incorporer son poids d'eau ou de solution aqueuse.

Lorsque l'intégrité de la peau est compromise, décapée, atteinte dans sa contexture, la résorption est plus facile, et même souvent brutale ; et il faut croire que la sélection médicamenteuse généralement opérée par la peau saine est déficiente dans tous les cas où une lésion siège à sa surface. C'est pour cela que l'on a vu de véritables intoxications obtenues à partir de pommades au sublimé, résorcinées ou salycilées, de poudres ou de pâtes bismuthées, chez des enfants à peau fragile ou bien même, chez de grandes personnes qui étaient atteintes de

lésions cutanées inflammatoires plus ou moins étendues.

GOUGEROT et DEGOS ont même précisé que la résorption s'opérait d'autant plus rapidement que la lésion était plus jeune et plus inflammatoire. Cette résorption s'atténuerait au fur et à mesure de la régression de la lésion.



PÉNÉTRATION DES LIPIDES ET DE L'EAU

Nous allons aborder après ce qui précède les modalités de transit cutané effectuées par différentes substances telles que : eau, sels, ions, colloïdes, matières organiques, gaz, etc..., tous corps susceptibles de diffuser dans le courant circulatoire.

La contexture histologique de la peau, son enveloppe sébacée protectrice font que cet organe n'absorbe pas indifféremment toutes les substances liquides ou solides déposées à son contact. Dans le cas qui nous occupe, ce sont particulièrement les sels dissous dans l'eau, le solvant aqueux lui-même, qui va nous occuper. Cependant il faut savoir que certaines eaux minérales ne sont pas de purs électrolytes, mais qu'elles renferment également en suspension des molécules organiques (phase dispersée) qui les rapprochent étonnamment des suspensions colloïdales. Il s'agit de savoir, du solvant ou de la phase dispersante, ou bien des cristalloïdes ou des colloïdes, qui passe à travers la peau.

Nous avons, dans le chapitre précédent, rappelé ces notions bien connues qui veulent que la peau soit recouverte d'un enduit gras, formé d'une partie saponifiable (éthers glycériques) et d'un insaponifiable dans lequel on retrouve du cholestérol avec un stérol voisin, l'ergostérol, en très petites quantités. Cet ergostérol, comme chacun sait, est un corps vitaminogène qui, sous l'influence des rayons spectraux de très courte longueur d'onde, se transforme en calciférol ou vitamine D. Nous rappelons cette dernière notion à titre de mémoire.

L'enduit sébacé, dont la peau est recouverte, est

donc constitué d'une matière, l'élaïdine, polymère de l'oléine, et qui s'apparente chimiquement au suint de mouton ou lanoline : excipient courant dans les pommades.

Aussi bien, allons-nous très brièvement exposer, en premier lieu, le mode de pénétration transcutanée des corps gras et des substances médicamenteuses qui s'incorporent facilement à eux.

Les corps gras, en effet, de par leur composition, sont miscibles à l'élaïdine ; s'ils portent en suspension certains corps transformables « in situ » et qui, au départ, ne seraient peut-être pas absorbés, ainsi que certaines substances directement solubles dans les lipides, ils peuvent servir d'agents vecteurs de premier ordre.

Les médicaments, ainsi véhiculés de proche en proche, abandonnent le corps gras (lanoline, axonge, huiles végétales ou animales, etc...) et s'incorporent au sébum sous-jacent qui les transporte à la faveur des conduits glandulaires jusqu'au plus profond des acini. A ce niveau, la résorption à travers un simple épithélium est alors aisée ; l'obstacle opposé par les couches cornée et sébacée est levé.

Cette pénétration présente une vitesse variable qui dépend de plusieurs facteurs. Il faut, en effet, distinguer l'application simple de médicaments sur la peau ou bien l'application accompagnée de frictions. Lorsqu'on opère par application simple, ou imbibition lente, il est facile de constater, par détection dans les excréta des produits éliminés, que cette pénétration demande un temps variable qui oscille entre deux heures et demie et cinq heures.

Il est patent que l'absorption va de pair, avec la plus ou moins grande fluidité du véhicule. C'est ainsi que les huiles d'abord, puis la glycérine,

l'axonge, la moelle de bœuf et le suif favorisent des pénétrations plus rapides que celles que l'on relève avec les cérats et surtout la vaseline, corps indifférent, sans parenté aucune avec les corps gras. Lorsque l'application simple est suivie de frictions, celle-ci jouant le rôle de décapant, doit être énergique et d'une durée d'au moins 5 à 10 minutes. La pénétration, dans ce dernier cas, est facteur de la viscosité du véhicule ; la lanoline paraît tenir alors le premier rang ; mais si elle est additionnée d'une certaine quantité des corps gras précédents, la vitesse de pénétration devient la résultante de celle des nouveaux corps incorporés.

Cependant, le transit cutané des médicaments confiés aux véhicules gras est conditionné lui-même par leur degré propre de solubilité dans ces derniers. Il dépend aussi du degré de fluidité et de viscosité de l'excipient choisi. Les auteurs font remarquer à juste titre que ces considérations n'étaient pas étrangères à l'esprit des praticiens qui conseillaient aux patients d'opérer leurs frictions mercurielles devant un foyer ardent. La chaleur dégagée par ce foyer favorisait tout d'abord, par sudation, le ramolissement des téguments, puis fluidifiait les excipients gras et exaltait enfin la volatilisation du mercure.

Cette facilité, avec laquelle les médicaments incorporés aux corps gras passent au travers de la peau, a été illustrée mainte fois par des phénomènes d'intoxication relevés sur l'homme (gingivite mercurielle) ou sur les animaux. Il est rapporté, en effet, que certaines pratiques vétérinaires : traitement de moutons récemment tondus et atteints de gale ulcérée, traitement à base de nicotine sous forme de solution délivrée par l'Etat, a entraîné la mort des animaux frictionnés avec ladite solu-

tion et des phénomènes graves sur l'éleveur qui avait appliqué ce traitement. Dans le cas qui nous occupe il est très certain que la nicotine s'était incorporée au suint du mouton qui avait fait fonction de véhicule.

Le cheminement à travers la peau des médicaments incorporés à des corps gras et leur vitesse de pénétration sont des notions de première importance. Le thérapeute devra tenir compte en premier lieu de l'état du revêtement cutané, des constantes physiques présentées par l'agent actif et le corps gras inerte et aussi de la plus ou moins grande surface cutanée traitée.

En résumé, les médicaments administrés sur la peau, de la manière qui précède, demandent, pour pénétrer dans l'organisme, une imprégnation des couches cornées et sébacées favorisée par le solvant, puis leur arrivée dans l'épithélium malpighien et le derme papillaire d'où ils peuvent gagner la circulation générale.

PORTIER et ses collaborateurs ont insisté particulièrement sur le rôle prépondérant que joue le réseau tropho-mélanique lorsque le corps actif diffuse dans la circulation générale.

Ces notions de pénétration cutanée des corps gras et des médicaments qu'on leur confie a été mise tout récemment à profit dans la pratique de certaines vaccinations locales par virus atténués incorporés à des excipients gras, de l'opothérapie percutanée pratiquée de la même manière et enfin de l'hormothérapie percutanée à base d'adrénaline, de pituitrine, d'insuline, etc..., particulièrement indiquées dans le traitement endermatique de certaines dermatoses.

Il est probable que les hormones appliquées sur

la peau sous forme de pommades grasses doivent agir « in situ », mais aussi, sur toute l'économie après passage dans la circulation générale.

On retrouve, en effet, l'iode dans la salive après friction avec une pommade thyroïdienne ; on a observé dans le même temps la régression d'un goitre traité. On a remarqué, de même, une déferescence de la glycémie chez un diabétique après application de pommades à l'insuline ; il a été noté enfin une amélioration sensible d'un diabète insipide à la suite de frictions de pituitrine. Le rachitisme, de son côté, s'est vu jugulé par la pratique de frictions avec une pommade contenant des extraits hypophysaires, thymiques et ovariens, etc...

En allant plus loin dans ce domaine et en tenant compte de la dilection marquée par la peau à l'égard des substances grasses, certains auteurs ont tenté, avec des succès divers, certaines reviviscences tissulaires et organiques par la méthode des frictions cutanées avec certaines graisses fluides employées seules ou bien émulsionnées d'albumines et d'hydrates de carbone. On aurait relevé à la suite de cette pratique, en même temps qu'une augmentation de poids et une amélioration de l'état général des sujets traités, le retour à l'intégrité première d'une peau frappée d'affections inesthétiques telles que l'ichtyose, les atrophies cutanées, etc...

Ces notions préliminaires, de première importance, et qui ne sauraient laisser indifférent le dermatologiste et même le modeste praticien, ne concernent qu'une seule variété des corps multiples dont on a étudié la pénétration à travers le revêtement cutané. Il est incontestable, et nous avons attiré l'attention sur ce point, que la surface traitée est un facteur non négligeable. Il en est de même de

l'état de la peau, de sa plus ou moins grande épaisseur, etc..., toutes conditions auxquelles sont liées des résorptions parfois indésirables, car toxiques. Le nombre des matériaux d'études dont la pénétration endermique a été suivie est considérable. On sait, d'autre part et depuis très longtemps, que la peau est susceptible, dans des conditions déterminées, d'absorber très rapidement certaines substances. La vieille pratique des frictions mercurielles en est un exemple. Ce métal, en effet, se retrouve dans les urines après traitement et c'est là une preuve indéniable de son passage dans l'économie ; mais il a été objecté que le mercure ne passe guère à travers une peau saine, mais plus spécialement à travers une peau érodée, privée de son *stratum cornéum*, par des frictions répétées et sur laquelle l'intégrité première a disparu. Cette objection s'est vu renforcée par l'expérience classique de COLIN qui avait réussi à intoxiquer un cheval en laissant couler sur son dos et pendant cinq heures un filet de solution aqueuse de cyanure de potassium ; il est probable qu'à la suite de cette percussion continue l'épiderme devait perdre son vernis sébacé, s'altérer, et permettre ainsi la pénétration du toxique.

Cependant, compte tenu de cette altération épidermique, l'expérience démontre qu'un animal immergé dans une solution cyanique meurt au bout d'un certain temps ; il est fort possible, en effet, que si le solvant n'est pas résorbé, il n'en soit pas de même du corps dissous ; celui-ci peut être capté par le vernis sébacé, infranchissable à l'eau (sous toutes réserves, car il faut tenir compte de l'affinité classique entre la lanoline et ce liquide) et gagner de proche en proche les conduits sébacés, l'épithélium des glandes et franchir, en dernière analyse, la

barrière cutanée. On a longuement discuté sur la résorption que présente, toutes choses égales d'ailleurs, une peau malade. Il est incontestable qu'au niveau d'un épiderme aminci ou ulcéré la résorption est plus rapide. Cette considération est de grande importance et commande une grande prudence dans l'application d'agents particulièrement actifs et diffusibles. C'est ici que la question de surface joue un rôle considérable. Car certains médicaments en apparence inoffensifs provoquent, comme nous l'avons vu, à la suite de résorption massive et étendue, des intoxications sérieuses. Un praticien averti est aujourd'hui à l'abri de pareilles déconvenues. Mais il fut une époque, époque prépastorienne, au cours de laquelle les méthodes d'aseptie étant inconnues, le médecin pratiquait volontiers la méthode « endermique », détrônée depuis, par la pratique des injections hypodermiques. La peau, dépouillée de son épiderme corné à l'aide d'un vésicant ou d'une percussion (cantharide, amoniaque, marteau de MAYOR, etc...), était enduite sur sa surface cruentée du produit destiné à pénétrer dans l'économie. Les résorptions rapides étaient alors fréquentes et s'accompagnaient de phénomènes toxiques brutaux.

Il est à remarquer toutefois que, si le défaut d'intégrité de la peau demande une certaine prudence de la part du dermatologiste, puisqu'il pourrait se laisser surprendre par la vitesse de pénétration médicamenteuse, toute porte d'entrée présentée par l'épiderme favoriserait plutôt la pénétration dans l'économie des ions et peut-être aussi de grosses molécules organiques contenues dans les eaux sulfurées sodiques. Il est utile de fixer l'attention sur cette particularité, qui sera reprise par la suite, que ces eaux sont des solutions très pauvres (rapprochées par certains auteurs des solutions homéo-

pathiques, tellement leur teneur en principes actifs est faible) et qu'elles ne sauraient, en aucun cas, être assimilées à l'arsenal thérapeutique courant usité communément en médecine allopathique.

Il est incontestable que les modalités d'action étant très différentes, malgré la présence dans certaines d'entre elles, de principes d'une toxicité prouvée, la littérature ne rapporte aucun accident au cours du traitement balnéaire thermal, de dermopathies étendues et ulcérées.

On s'est demandé pendant longtemps, si la pratique des bains n'était pas susceptible, par passage de l'eau à travers la peau, d'amener une hydratation plus ou moins accentuée du sujet immergé. Il paraît, à priori, et surtout après ce que nous savons sur la constitution chimique du vernis sébacé, que l'eau ne puisse traverser la barrière épidermique. Les auteurs sont d'accord sur ce point capital que, si l'eau arrive à franchir cette barrière, elle le ferait d'une façon insignifiante et difficile à apprécier. On a signalé, en effet, que des sujets normaux, qui voulaient bien se prêter à l'expérience, immergés pendant des semaines dans un bain d'eau ordinaire, ne paraissaient pas absorber sensiblement de liquide. Malgré tout, cette imbibition est difficile à saisir lorsqu'on s'adresse uniquement à l'augmentation du poids ; ce moyen de contrôle est naturellement insuffisant pour la raison bien simple que la perspiration cutanée d'une part, et la respiration de l'autre, viennent perturber les résultats de l'expérimentation. La diurèse, qui semblerait à priori être un test dont il faudrait tenir compte, n'apporte de son côté aucune donnée notable. Cette incertitude se retrouve d'ailleurs dans l'étude de l'imprégnation aqueuse d'une peau malade. Ici les données de la clinique semblent

cependant en parallélisme avec celles qu'apporte le laboratoire. Il est, en effet, certaines stations hydrominérales, Louèche par exemple, station suisse aux eaux sulfatées calciques et thermales, dans laquelle le moyen de cure le plus important consiste en une balnéation prolongée. Les malades sont immergés pendant des heures et éprouvent malgré tout la sensation de soif. Ils sont dans l'obligation d'ingérer une quantité de liquide aussi grande que s'ils vivaient à l'air libre et à un même degré thermique. Il est juste d'ajouter, malgré tout, que ces eaux sont thermales (40 à 51°) et minéralisées à 2 grammes environ — teneur qui pourrait dans une certaine mesure commander un appauvrissement hydrique des humeurs suivant les lois bien connues de l'osmose. Nous citerons, en dernier lieu, et en faveur du passage possible de l'eau à travers la peau, l'opinion de COMEL qui veut que le revêtement corné, pas plus que le revêtement lipidique, ne soit un obstacle à sa pénétration absolue ; il est certain que la difficulté qu'éprouve ce liquide à traverser ces différentes assises tient à l'état électrique des téguments ; ceux-ci, en effet, seraient de réaction acide sur leur surface externe et alcaline dans les parties profondes. Ainsi se situerait entre ces deux couches une zone dite de passage « dans laquelle les colloïdes protéiques seraient à leur point isoélectrique et incapables de se gonfler d'eau ». L'hypothèse émise par cet auteur serait, somme toute, en parenté étroite avec ce que nous savons sur le comportement des électrolytes.

Il est cependant utile d'appeler l'attention sur cette considération majeure, que la peau ne doit pas, malgré tout, être considérée comme une membrane inerte : c'est un filtre vivant qui manifeste des préférences marquées vis-à-vis de telle ou telle

substance ; elle n'absorbe pas tout de façon égale : elle choisit. Si le revêtement cutané paraît assez rebelle à la pénétration de l'eau, il n'en est pas de même pour les corps que cette dernière tient en suspension et cette considération d'une haute importance lorsqu'il s'agit de la balnéation thermique va nous conduire à étudier la pénétration ionique transcutanée.



PÉNÉTRATION DES ÉLECTROLYTES

Les solutions salines étendues, préparées extemporanément, de même que les dilutions naturelles, telles que les eaux minérales, sont susceptibles dans certaines conditions de pH d'abandonner à un organisme immergé certains de leurs constituants. Il est probable, comme nous allons le voir par la suite, que des conditions de concentration ionique ne sont pas étrangères à ce phénomène et que l'hypotonie ou l'hypertonie du milieu salé doivent être tenues en considération. Certains sels permettent leur facile détection grâce aux réactions d'analyse de certains de leurs ions tels, par exemple, que l'iodure de potassium ou le salicylate de sodium dont les copules iode et salicyle se retrouvent dans les urines après immersion plus ou moins prolongée. Nous savons bien que cette pénétration transcutanée de ces divers électrolytes à la faveur d'un véhicule aqueux a été battue en brèche puisqu'on a essayé de démontrer que l'iode comme le radical salicyle s'incorpore facilement aux graisses cutanées grâce auxquelles elles pourraient pénétrer. Nous reviendrons par la suite sur ces considérations en insistant particulièrement sur la sélection que la peau est susceptible d'opérer parmi les divers constituants d'une eau sulfurée sodique.

Il paraît d'ailleurs utile d'ajouter que la perméabilité de la peau humaine peut être modifiée expérimentalement (GANS et SCHOSSMANN, 1925) par irradiation aux ultra-violets. Des fragments de peau sont divisés en deux lots : le premier est soumis à l'influence des ultra-violets ; le second, servant

de test, ne subit pas d'irradiation. L'ensemble est ensuite coloré au rouge neutre et immergé dans de l'ammoniaque. Les fragments irradiés se décolorent plus rapidement que les fragments témoins. Par contre, un traitement par rayons X entraîne un résultat inverse ; le ralentissement du virage (BRUMMER 1925-1926) serait la conséquence d'une diminution de la perméabilité des couches cellulaires limitantes. Mentionnons également qu'à la suite des travaux de REIN (1926) il est aujourd'hui admis que la peau de l'homme présente une résistance supérieure à celle de la femme ; les phénomènes de perméabilité seraient donc influencés par certaines conditions humorales en relation avec les hormones différentes dans les deux sexes.

Mais avant d'aller plus loin, il convient de rappeler le rôle prépondérant que peut jouer la conduction électrique dans le passage des constituants d'une solution saline à travers les téguments.

On sait, en effet, depuis l'hypothèse de la dissociation électrolytique de SWANTE ARRHENIUS et la théorie moderne de l'hydrolyse, que les sels dissous se clivent volontiers en anions et cations lorsque leur dilution est très poussée. Les anciens auteurs, déjà instruits de ce procédé de transport, dénommé par eux cataphorèse ou diélectrolyse, croyaient au transport en masse de la substance sans décomposition et dans le sens du courant.

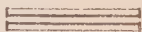
Nous connaissons aujourd'hui parfaitement le comportement des solutions salines au travers desquelles chemine un courant électrique. Certains ions se portent au pôle négatif (cations, métaux et alcaloïdes), les autres vers le pôle positif (anions, métalloïdes et radicaux acides). Dans cette pratique de l'ionisation où l'on fait usage de solutions salines extemporanées ou bien d'eaux minérales

naturelles, deux électrodes spongieuses sont indispensables pour l'arrivée et la sortie du courant ; elles sont reliées l'une au pôle positif, l'autre au pôle négatif d'une source de courant continu. Il s'établit au niveau de chacune des électrodes un double échange d'anions et de cathions qui se comportent de la manière suivante :

Supposons les deux électrodes spongieuses imbibées d'une solution d'iodure de potassium très pure et privée d'ions parasites. Au niveau de l'électrode spongieuse servant d'anode, le potassium pénètre dans la peau alors que les métalloïdes et les radicaux acides en sortent. Au niveau de l'électrode servant de cathode nous assistons au phénomène inverse. A titre d'illustration, nous rappellerons l'expérience mémorable de LEDUC.

La pénétration médicamenteuse à l'aide de ce procédé, qui n'utilise généralement que des courants très faibles de l'ordre du milli-ampère, n'est pas très profonde : elle ne dépasse pas quelques millimètres ; elle suffit cependant dans le traitement de certaines lésions cutanées, et même neuromusculaires ou articulaires. On sait, d'autre part, que l'inversion du courant permet l'introduction de la partie restante de la molécule saline sans favoriser le retour à l'extérieur de l'ion déjà transporté dans l'épiderme. Mais ce procédé très utile en soi n'est malgré tout qu'exceptionnel.

Dans la pratique courante le traitement de base est constitué dans les stations thermales par des applications plus simples, telles que : bains, douches et modalités variées de ces dites applications suivant les stations thermales.



DEUXIEME PARTIE

Aperçu général sur la composition globale des Eaux sulfurées sodiques

TRANSIT DIADERMIQUE DE LEURS ÉLÉMENTS

Une telle considération vient à l'esprit lorsqu'on est appelé à se demander quels sont les éléments susceptibles au cours d'un traitement thermal de pénétrer dans l'économie du malade et d'y apporter les modifications que l'on relève couramment après une cure. Les eaux sulfurées sodiques, comme leur nom l'indique, contiennent toutes une certaine quantité de sulfure de sodium et de gaz acide-sulfydrique facilement décelables. Tous les produits de réduction du soufre se détectent facilement d'ailleurs par l'odeur qu'ils dégagent, odeur plus ou moins accentuée suivant la source considérée. Ces eaux sont en général très faiblement minéralisées et n'abandonnent par évaporation, qu'un résidu très faible (de l'ordre de quelques centigrammes pour un litre). Leur densité se rapproche donc de celle de l'eau distillée. Ces solutions étendues sont ionisées et les constituants de ces électrolytes se chargent de forces électromagnétiques. Cette donnée acquiert une haute valeur si l'on admet avec le Professeur P.-L. PECH, de Montpellier, qu'aux phénomènes d'osmose peuvent s'ajouter des échanges électrolytiques. Ces échanges s'établissent entre le milieu extérieur (eau minérale) et le milieu intérieur (sujet immergé).

Un bain salé agirait donc, comme l'a suggéré le Professeur PECH, à la manière d'une véritable Ionothérapie. A l'appui de cette hypothèse certains auteurs admettraient « une fixation physicochimique ou mieux une véritable réaction chimique se produisant entre les milieux extérieurs et intérieurs ».

Ces phénomènes électro-chimiques, présents au cours d'une cure crénothérapie, décuplent très certainement l'absorption des solutions salines par la peau, absorption démontrée d'ailleurs *in vitro*. On sait, en effet, que si l'eau passe assez difficilement à travers les téguments, il n'en est pas de même des sels dissous. Ceux-ci, comme nous l'avons déjà signalé, se retrouvent facilement dans les émonctoires divers. Nous n'alourdirons pas notre thèse par l'énoncé détaillé de toutes les substances sur lesquelles ont porté de très nombreuses expériences, ce sujet ayant d'ailleurs fait l'objet de multiples controverses.

Le soufre, ainsi que ses dérivés d'oxydation et de réduction, ne sont pas les seuls éléments constitutifs des eaux sulfurées sodiques. « Si, ce métal-loïde (et ses dérivés) rappelle impérieusement sa présence par ses effluves sur l'indiscrétion desquelles on a beaucoup exagéré, la silice l'accompagne en proportion notable. C'est ce qui a fait dire que certaines eaux sulfurées sodiques mériteraient plus volontiers le nom de silicatées si, au lieu de les juger à vue de nez, on tenait compte des quantités respectives de leurs constituants ».

A côté de ces deux principes, la chimie nous apprend également que ces eaux renferment en proportions variables des carbonates et des borates alcalins et certaines même, de l'arsenic. Une particularité marquante consiste pour certaines d'entre

elles (BARÈGES et BARZUN) en un dégagement constant d'azote qui entraîne avec lui, comme chacun sait, des gaz rares en étroite relation avec la radio-activité des sources.

Compte tenu de l'absorption, au niveau des muqueuses, des gaz dégagés par ces eaux minérales, gaz qui saturent l'atmosphère des cabines dans lesquelles le malade prend son bain ou sa douche, il est incontestable qu'une certaine quantité de ces principes volatils passe à travers la peau. Cette pénétration transcutanée, ainsi qu'il a été facile de le démontrer pour l'hydrogène sulfuré, par élévation du taux des sulfo-conjugués urinaires et de la thiémie, est favorisée par la percussion cutanée (douches), les affusions d'eaux chaudes poudroyées et la durée des bains (macération prolongée). L'imbibition profonde des couches cornées favorise le passage des gaz et des vapeurs. Ce passage d'ailleurs est de notion courante et plus aisé encore que celui de l'eau ou des électrolytes. Les classiques rapportent, en effet, avec quelle facilité le gaz carbonique et l'hydrogène sulfuré sont susceptibles de traverser le revêtement cutané alors que ce dernier serait au contraire imperméable à l'oxyde de carbone.

CHAUSSIER et COLLARD, par exemple, ont réussi à empoisonner des animaux dont le corps était maintenu dans une atmosphère de gaz carbonique ou d'hydrogène sulfuré, la tête seule émergeant à l'air pur.

Chez les batraciens, les reptiles et les mollusques, on a signalé depuis longtemps déjà la possibilité pour ces animaux de respirer par la peau. Ici cette véritable respiration cutanée peut suppléer à la respiration pulmonaire. Les batraciens et les reptiles, en effet, peuvent vivre après ligature de leur

trachée ; chez les animaux à sang chaud malgré tout, les échanges gazeux entre la peau et l'air atmosphérique sont plutôt réduits. L'absorption d'oxygène en particulier est infime bien que, inversement, on retrouve parmi les excréta cutanés une quantité de gaz carbonique non négligeable. Il est établi en outre, que certaines substances volatiles usitées en thérapeutique passent aussi très facilement à la condition évidente d'empêcher leur évaporation par application d'un enveloppement imperméable. Ce sont surtout les topiques cutanés dont on favorise ainsi la pénétration. On les retrouve dans les émonctoires, ce qui est une preuve flagrante de leur passage dans l'économie.

Ainsi a-t-on décelé dans les urines, la salive, les fèces, etc..., le mercure, l'iode, l'iodoforme, le chloroforme, le chloral, l'essence de térébenthine, l'alcool, l'éther, les aldéhydes, l'acétone, le phénol, le gaïacol, la résorcine, l'acide salicylique, le salicylate de méthyle, etc., etc... Il est de toute évidence que la rubéfaction et même l'altération cutanée produites par quelques-uns de ces topiques favorisent leur résorption. Cette facilité de passage d'ailleurs doit ici encore armer le praticien de prudence pour éviter, lorsqu'il administre des produits gazeux ou volatils, des concentrations trop importantes. Ces notions sont à tenir en particulière considération lorsque le malade est un jeune, ou bien lorsqu'il s'agit de lésions étendues.

Pour en revenir au sujet qui nous occupe, il est donc démontré aujourd'hui que l'hydrogène sulfuré des eaux sulfurées sodiques passe à travers la peau. Il est possible que pour la plupart des gaz et des substances volatiles, la vitesse de pénétration soit en raison directe du coefficient de partage (MEYER-OWERTON). Cette pénétration est régie, som-

me toute, par leur liposolubilité. (D^r MOUGEOT et AUBERTOT).

Une démonstration brillante du transit de certains gaz (gaz carbonique et hydrogène sulfuré) à travers la peau, a été apportée récemment par E. BURGI, à la suite de travaux présentés en 1928 par HEDIGER. Ces auteurs d'ailleurs, ont suivi la même technique consistant en applications sur la peau de récipients en verre renfermant un liquide contenant du gaz carbonique ou bien de l'eau pure. Ils ont déterminé dans le premier cas l'appauvrissement en gaz carbonique du liquide en expérience et dans le deuxième cas l'enrichissement en gaz carbonique d'une eau qui en était préalablement privée. La pénétration du gaz carbonique de même que l'excrétion de ce gaz est régie par certaines lois physique énoncées par STEPHEN et EXNER qui s'adressent à la diffusion des gaz dissous. HEDIGER a démontré que l'absorption du gaz carbonique est quatre à cinq fois plus intense sur une peau hyperémée ; elle serait diminuée en traversant par contre une peau anémiée. La vasodilatation des capillaires périphériques favorise de même la diffusion de ce gaz vers l'extérieur. Le résultat de ces recherches nous explique l'importance considérable que la capillarisation présente au cours des bains carbon gazeux dans les échanges cutanés. C'est certainement à la suite de ces investigations, confirmées par les observations cliniques, que la pratique des bains dits « aéro-gazeux » a été introduite dans les stations sulfurées sodiques où la quantité de gaz dégagée par les eaux est certainement moindre que celle que l'on peut mesurer dans les stations carbon gazeuses. Un appareillage spécial (compresseur d'air puisé aux griffons des sources sulfureuses) insuffle sous le patient en balnéation de très fines

bulles d'air (Ax-les-Thermes, Luchon, Barzun, Barrèges). Ces bulles, agissant à la manière d'un effleurage sur les terminaisons nerveuses cutanées, entraînent, par leur action, une vaso-motricité intense. Les phénomènes déclanchés débutent en général par une excitation du système lisse-moteur accompagnée de constriction ; mais à cette constriction, fait suite une vaso-dilatation réflexe que l'on apprécie facilement à la rougeur des téguments.

Nous avons déjà appelé l'attention sur le rôle primordial joué par cette « véritable plaque sensible » qu'est la peau, « épanouissement du système neuro-végétatif ayant non seulement un rôle de protection et de revêtement, mais aussi un rôle sensitivo-sensoriel (voies réflexes), un rôle thermorégulateur et un rôle excréteur ». On saisira toute l'importance d'un tel adjuvant thermal, si l'on sait en outre, le rôle que joue la peau dans l'élaboration de certaines hormones « substances H. de BORG », sa fonction immunisante (BESREDKA), son pouvoir ésophylactique (A. MEIMMSHEIMER et BALLERO), diastasique, et activant de certains stérols tels que l'ergostérol sous l'influence des ultra-violets.

Il a été démontré en outre que le gaz carbonique résorbé chemine dans la profondeur des téguments, pénètre dans le tissu cellulaire sous-cutané et, de là, dans l'économie toute entière. La vitesse de sa diffusion a fait d'ailleurs l'objet de mesures. C'est en 1936, qu'Emile BURGI a démontré de son côté, la pénétration transcutanée par l'hydrogène sulfuré. Les résultats qu'il obtint furent apportés par lui aux Journées Médicales de Bruxelles (2 août 1936). Les tableaux qui fixent le taux et la vitesse de pénétration de ce gaz se retrouveront aisément

dans les divers mémoires publiés par cet auteur et dont nous faisons mention dans notre bibliographie. Mais, à côté de l'anhydride sulfhydrique, il est très probable que d'autres produits gazeux contenus dans les eaux sulfurées sodiques, produits facilement décelables ou bien demandant pour leur détection l'emploi d'un spectrographe, doivent également, comme leurs semblables, traverser le tégument cutané. Parmi ceux-ci, nous signalerons — en toute hypothèse — le cheminement possible de l'émanation ou radon, gaz radioactif de la série du radium. On connaît d'ailleurs depuis les travaux de LÉPAPE, MASSY, etc..., la richesse de certaines eaux sulfurées sodiques en gaz rares.

Il est de toute importance évidemment que l'administration des eaux sulfurées sodiques radio-actives soit effectuée dès leur émission, sans délai et avant que le radon ne soit détruit. L'activité du rayonnement alpha du radon et les termes inférieurs de sa série ont, en effet, une vie très courte et ne persistent guère plus de sept heures. L'action pharmacodynamique du radon est aujourd'hui trop connue pour qu'il nous soit nécessaire d'y insister. Rappelons cependant, que le radon modifie comme les corps radio-actifs « le moment des charges électriques positives ou négatives des molécules polaires des cellules ». Cette action se traduit, comme l'ont montré EUZIÈRES et CASTAGNIÉ, par des répercussions importantes sur les phénomènes vitaux et plus particulièrement par une exaltation des phénomènes d'oxydo-réduction. L'activation manifeste des échanges intercellulaires entraîne comme conséquence la mobilisation du cholestérol et de l'acide urique ainsi que l'ont démontré l'expérimentation et la clinique.

Il en est de même pour la consommation de l'oxygène et pour le quotient respiratoire qui sont accrus. D'autre part, si les aliments et l'eau de boisson apportent des substances radioactives à l'organisme, il n'est pas impossible que ce dernier manifeste parfois des carences en radioactivité ; si bien que l'apport transcutané (et aussi muqueux) d'émanations réalise une véritable opothérapie substitutive.

Nous rappellerons pour mémoire que les organes sur lesquels agit spécialement l'émanation sont tout d'abord ceux qui sont les plus riches en lipides (systèmes nerveux) ; cette fixation élective nous explique l'action sédative et hypnotique du radon ; puis viennent les surrénales, le système vago-sympathique, le rein et autres émonctoires. Cette localisation rend compte des résultats obtenus par l'émanothérapie dans le traitement de certaines dyscrasies sanguines (uricémie) et certaines diathèses (rhumatismes et dermatoses connexes)

Certaines eaux sulfureuses (Ax-les-Thermes et Luchon), louchissent à l'air ; les dérivés d'hydrogénation du soufre, oxydés par l'oxygène atmosphérique, abandonnent un précipité de soufre. Ce métalloïde, ainsi que l'a démontré LAUDER BRUNGTON, peut être absorbé par la peau.

« Je fus, un temps, dit cet auteur, sans vouloir y croire ; mais j'avais une malade souffrant de rhumatismes qui mettait du soufre dans ses bas et les gardait la nuit. Le soufre était absorbé et éliminé par la peau au point de noircir le bracelet de la malade. » Ce métalloïde incorporé à des pommades ou des onguents, passe très rapidement à travers la peau. Il se comporte d'ailleurs comme beaucoup de métaux et de métalloïdes qui, inactifs

au moment de leur application, sont résorbés après transformation en produits volatils.

BACH, en effet, a pu démontrer la présence d'hydrogène sulfuré dans le sang d'animaux enduits de pommades soufrées. Il est très probable que le soufre administré comme topique est d'abord réduit au contact ou dans l'intimité des couches externes de l'épiderme avant de pénétrer.

La détection de sulfhémoglobine dans le sang des animaux en expérience, de même que celle de l'hydrogène sulfuré est un test manifeste de ce passage. De son côté, LOEPER par dosage systématique du soufre total du sang (thiémie) a confirmé les précédentes expériences. Il a remarqué, en effet, qu'après application d'une pommade contenant 10 grammes de soufre pour 90 grammes d'axonge, la thiémie est susceptible de passer de 39 à 95 milligrammes pour cent dans les trois à douze heures qui suivent le début de l'application. Cette augmentation serait proportionnelle à la durée de l'expérience et est en parallélisme étroit avec l'élévation du soufre total et des sulfates des urines.

Il est à remarquer toutefois que si l'hydrogène sulfuré apparaît dans le sang dans les cinq à six heures qui suivent l'application, il disparaît après la douzième heure bien que la peau conserve encore à sa surface des traces de soufre. C'est ce qui a fait admettre un « coefficient d'absorption » dont la valeur est en raison inverse de l'état de saturation de la peau.

Le revêtement cutané fixe donc, à son passage, le soufre ou ses produits de réduction, comme il est facile de le démontrer par la réaction au nitroprussiate de soude. Cette réaction caractéristique de la copule sulfhydrile (coloration rouge) s'étend

de l'hydrogène sulfuré aux grosses molécules contenant du soufre telles que le glutathion.

A l'état normal, d'ailleurs, le corps de MALPIGHI et particulièrement sa basale de même que les phanères riches en soufre donnent une réaction positive avec le nitro-prussiate ; mais cette réaction est beaucoup plus accentuée lorsque la peau a reçu un topique soufré ou bien, si elle a été immergée dans un bain sulfureux.

La glutathion de HOPKINS (depuis longtemps entrevu par le Toulousain DE REY-PAILHADE sous le nom de philothion) est certainement l'ancêtre du groupe si important des catalyseurs décelés dans les eaux sulfurées sodiques.

DE REY-PAILHADE, le présenta en 1888 dans sa thèse inaugurale comme « vecteur d'hydrogène susceptible de transformer à la température du laboratoire, le soufre en hydrogène sulfuré ». Il l'avait donné comme un des éléments actifs de nos eaux sulfurées pyrénéennes. On sait que ce polypeptide naturel est présent à l'état libre dans un grand nombre de tissus animaux et végétaux (levures).

« Il comprend dans sa molécule un acide aminé
« à fonction thiol, la cystéine, entrant dans la
« constitution de nombreux protéïdes tissulaires
« et dont l'édification paraîtrait accélérée par ap-
« port du soufre si spécial contenu dans nos eaux
« sulfureuses.

« On sait aujourd'hui l'importance que ce mé-
« talloïde acquiert dans les phénomènes de la vie,
« puisqu'il aide, comme matériel plastique, aux
« fonctions anaboliques de certains de nos orga-
« nes et qu'il concourt à l'élaboration des albumi-
« noïdes, dont il est partie intégrante. Mais ce rôle
« se double de propriétés catalytiques remarqua-

« bles lorsque le soufre est engagé dans certains
« édifices organiques, telle la cystéine.

« On accorde aujourd'hui au glutathion un cré-
« dit considérable, car le soufre qu'il renferme
« est un puissant agent catabolique ; il mobilise,
« en effet, l'oxygène, dont il est très avide, et exer-
« ce ainsi une influence marquée sur les échanges
« et les inter-réactions cellulaires.

« Le glutathion revêt deux formes, dont l'une
« est réduite (cystéine), et l'autre oxydée, ou plu-
« tôt déshydrogénée, sous l'aspect d'un hexapep-
« tide (cystine). Ce système cystine-cystéine, grou-
« pe réversible aujourd'hui bien connu, intervient
« dans les processus d'oxydation et de réduction
« de l'organisme vivant. La particularité qu'il pré-
« sente d'abandonner son hydrogène et d'en ac-
« cepter permet d'expliquer les phénomènes res-
« piratoires intratissulaires sans intervention
« d'oxygène, l'anoxymbiose ou vie sans air, comme
« l'appelait PASTEUR ».

Il paraît à priori difficile d'affirmer que le glu-
tathion, molécule protéique soufrée, de poids mo-
léculaire très élevé, puisse passer à travers la peau,
sinon à la faveur d'un transport lipidique. Il est
loisible d'admettre cependant la possibilité de son
cheminement transcutané au niveau d'érosions ou
de plaques cutanées atteintes de dermatoses.

Ce catalyseur, comme beaucoup d'autres d'ail-
leurs, dont la présence a été signalée dans les eaux
sulfureuses, ajouterait ses effets curatifs à ceux du
soufre et de tous ses dérivés. Ces ferments (oxyda-
ses, réductases, lipases, protéases, facteurs des
groupes B et C, etc...), prendraient leurs sources
dans les productions de *Barégines* si abondantes
dans certaines fontaines sulfureuses. Tous ces

principes accompagnent les produits hydrosolubles libérés par cette *Barégine*.

Ces facteurs « substances minimales indispensables à la vie et à la croissance, » (Emile LESNÉ) que l'organisme animal ne peut, sauf de rares exceptions, synthétiser lui-même, ne doivent figurer dans ces eaux qu'à l'état de traces ; mais la quantité globale de ces constituants est de deuxième plan si on la compare à leurs qualités (Lucie RANDOUIN). Nous avons déjà attiré l'attention sur le transfert possible d'hormones à travers la peau ; la différence n'est pas très marquée, aux conditions physiques près, entre ces dernières et les vitamines. Rien ne s'oppose donc à un comportement semblable des facteurs qui peuvent se trouver dans les eaux sulfurées sodiques.

Il est indéniable que les caractères organoleptiques dominants des eaux sulfurées sodiques ont été la raison première de leur appellation ; aussi bien les chimistes anciens et même modernes se sont-ils particulièrement intéressés à l'étude des facteurs sulfurés qui concourent à la minéralisation de ces eaux. Le problème reste entier, malgré tout, lorsqu'il s'agit de savoir sous quelle forme les combinaisons du soufre se présentent dans ces eaux de type plutonien ; et cette remarque ne s'applique pas uniquement aux dérivés d'oxydation et de réduction de ce métalloïde, mais aussi aux combinaisons que contractent avec les alcalins et les alcalino-terreux toujours présents, les copules carbonique, silicique, et chlorhydrique. Il en résulte que ces eaux minérales sont des remèdes très complexes dans lesquels il paraît impossible d'affirmer du point de vue pharmacodynamique la priorité de tel ou tel élément ou bien

de leurs combinaisons. Celles-ci, très souvent pures visions de l'esprit, menacent de rester pour nous lettre morte.

« Quelque chose nous échappe et nous échappe-
« ra peut-être toujours ; la nature garde son se-
« cret, et c'est ainsi que nos imitations pharma-
« ceutiques les plus serviles ne sauront jamais at-
« teindre la perfection et l'équilibre de ces eaux
« naturelles. « Un de ces bains, disait ARMIEUX, ne
« contient que quelques grammes de sulfure de so-
« dium et quelques milligrammes d'autres prin-
« cipes ; et l'on obtient des effets que ne produi-
« raient jamais des doses centuples de médica-
« ments analogues. C'est ce qui fait admettre une
« vitalité propre des eaux. La chimie détruit ces
« mystères que la raison repousse ; mais elle n'a
« pas encore sondé totalement les profondeurs de
« cet arcane. Nous avons les éléments, mais c'est
« l'agrégation, la combinaison spéciale, que nous
« ne pouvons découvrir, et qui en font sans doute
« la puissance. »

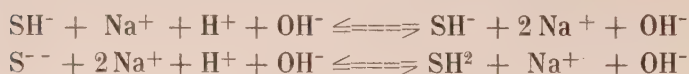
C'est ainsi que pour FILHOL la minéralisation sulfhydriquée serait uniquement représentée par du sulfure de sodium SNa^2 , alors que GARRIGOU admet plus volontiers la présence générale, dans toutes les eaux sulfureuses pyrénéennes qu'il avait particulièrement bien étudiées, de sulfure acide de sodium ou sulfhydrate SHNa ; cependant ainsi que le fait remarquer judicieusement F. CAUJOLLE, la « tendance de l'hydrologie contemporaine est d'adapter aux cures thermales la méthode de la pharmacodynamie : pour fixer rationnellement les conditions optima d'application des eaux ou de leurs vapeurs, l'investigation chimique est aussi indispensable que pour déterminer le mode d'em-

ploi et la posologie d'un médicament galénique quelconque. »

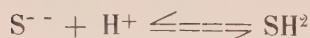
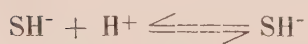
FILHOL et GARRIGOU, les deux grands pionniers de l'hydrologie pyrénéenne, n'étaient pas allés plus loin dans la structure des eaux sulfurées sodiques et ne s'étaient guère attachés à l'influence des autres constituants (carbonates, silicates, etc...) sur l'équilibre :



Ils avaient, comme l'a fait remarquer CAUJOLLE, limité leurs recherches au côté statique du problème. Cependant cette structure des eaux sulfurées sodiques ne peut pas nous laisser indifférents si l'on considère les ions susceptibles de cheminer à travers la peau ainsi que les formes salines qu'ils affectent. En faisant appel à la théorie de la dissociation ionique des électrolytes, les facteurs qui déterminent l'équilibre dans lequel se trouvent les constituants sulfhydriques des eaux sulfureuses se résumeraient à deux réactions d'hydrolyse :



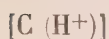
Cette réaction peut également s'écrire :



Si l'on considère les concentrations ioniques respectives de ces divers composés, c'est-à-dire :



à toutes les températures, ces concentrations sont fonctions de :



et dès lors fonction également de :



Dès lors, les modalités différentes sous lesquelles le soufre peut se présenter (SH^2 , SHM , SM^2), sont en corrélation étroite avec la présence de facteurs alcalins, facteurs dépendant eux-mêmes de certains sels qui subissent, comme les sulfures alcalins et alcalino-terreux, une hydrolyse profonde et servent de tampons (carbonates, silicates et phosphates alcalins particulièrement).

Ce schéma, valable ainsi que l'écrit CAUJOLLE pour toutes les sources sulfurées sodiques des Pyrénées, conduit à deux conclusions essentielles :

1° Le degré de dissociation de l'eau commande, pour une température donnée, la répartition du soufre sous ses différentes formes :



La détermination du pH des eaux sulfurées sodiques devient donc d'un intérêt fondamental.

2° Lorsque le pH est identique dans plusieurs eaux sulfurées-sodiques, le soufre se présente sensiblement dans ces eaux sous la même forme.

Le pH paraît indépendant en outre de la richesse totale en soufre des eaux sulfurées-sodiques (particulièrement dans les eaux du groupe pyrénéen). Celles qui sont pauvres en hyposulfites et sulfates et qui, de ce fait, ne présentent pas de caractères de dégénérescence ont un pH supérieur à 9,2.

« Ce pH permet de penser, d'après les enseignements fournis au laboratoire par l'étude de l'hydrolyse des sulfures alcalins en solutions pures, que la majeure partie du soufre existe dans les eaux sulfurées naturelles non dégénérées sous forme de SH^- correspondant au sulfhydrate de soufre, de GARRIGOU ; à côté de ce sulfhydrate se trouvent des quantités minimales de SH^2 et de S^{--}

« permettant de satisfaire aux conditions de l'équilibre définies par le pH de l'ensemble. »

Il est donc indéniable que la répartition du soufre dans ces divers dérivés de réduction est en rapport étroit avec l'alcalinité ionique des eaux sulfurees-sodiques franches et que cette dernière commande l'analogie de leur structure.

Nous appellerons l'attention sur le fait que si la différenciation chimique d'un même groupe d'eaux sulfurées-sodiques s'établit sur la richesse absolue en soufre et sur la nature variable des divers éléments minéralisateurs qui accompagnent ce métalloïde (silicates, carbonates, chlorures, etc...) il n'en reste pas moins que la richesse en métaux et métalloïdes n'est nullement en rapport avec la pénétration transcutanée possible de ces divers éléments et les résultats de la clinique. Il est avéré, en effet, que certaines fontaines sulfurées-sodiques, à minéralisation très faible, sont qualifiées de « fortes » par les hydrologues, alors que certaines autres plus richement minéralisées sont moins actives. Il nous paraît donc illogique d'affirmer que l'ensemble des stations sulfurées-sodiques franches réclament les mêmes malades ; il convient, en effet, de ne pas perdre de vue que, dans une cure thermique, il faut considérer l'eau thermique en elle-même, mais aussi le sujet qui en use et qui réagit diversement suivant ses affinités propres et pour tout dire son tempérament.

A la suite de ce que nous venons d'exposer et en corrélation avec ce que nous savons sur les modalités différentes que le soufre affecte dans les eaux sulfurées sodiques, il nous paraît utile, maintenant, de savoir sous quelle forme ce métalloïde est susceptible de pénétrer à travers la peau.

Nous savons, depuis les publications de CAUJOLLE et de VALDIGUÉ, quels sont les effets immédiats de la balnéation sulfurée-sodique. Leur résultante est immédiatement palpable grâce à des tests divers (abaissement de la tension artérielle, modification rapide du pH urinaire, variations dans le coefficient de MAILLARD ou dans le coefficient ammoniacal corrigé, exaltation de l'excrétion urique, etc...). Ces données de laboratoire sont appuyées par l'observation clinique qui enregistre les effets appréciables des cures sulfurées-sodiques. Mais nous en restons encore à l'observation statique du phénomène et c'est le mécanisme intime dont ils procèdent, leur action dynamique qui restent difficiles, même chez le sujet sain, à déchiffrer. Ici l'expérimentation doit intervenir fatalement ; elle doit préciser un fait important : la possibilité ou non d'échanges entre le bain d'une part et le sujet immergé de l'autre. En d'autres termes, quel peut être le bilan des apports dans l'organisme et des éliminations de ce dernier au cours de la balnéation ? Certaines investigations ont été conduites dans ce but qui portent sur des solutions de thiosulfate de pentahydrate pur recristallisé et exempt de sulfites et de sulfates. Les solutions ont été utilisées le jour même de leur préparation pour éviter une altération rapide lorsque la dilution est grande.

Le matériel est titré préalablement par iodométrie avec des solutions d'iode de titres divers, étalonnées au bichromate de potassium ; le virage s'effectuant en présence d'amidon soluble chloruré.

Les solutions employées étaient hypotoniques, sensiblement isotoniques ou bien hypertoniques par rapport au plasma sanguin. Les expériences conduites par CAUJOLLE adoptaient le protocole suivant :

« Il semble à priori que le procédé pratique pour
« étudier la perméabilité cutanée à un sel soluble
« dans l'eau et non toxique consiste à immerger le
« sujet en expérience dans un bain complet de ce
« sel dissous et à déterminer les variations du titre
« du bain. Cette méthode présente l'inconvénient
« de négliger trop de facteurs physiques ou chimi-
« ques d'altération du sel dissous, surtout lorsque
« ce sel présente la fragilité à l'oxydation d'un
« thiosulfate ; par ailleurs cette méthode ne per-
« met pas d'éliminer toute cause d'erreur propre
« au sujet, à ses réactions à la balnéation hydri-
« que, à sa transpiration, etc... Aussi avons-nous
« limité l'étude de la perméabilité à une surface
« cutanée restreinte, aisée à utiliser, éliminant par
« ailleurs toute cause d'altération de la solution
« de thiosulfate ; la technique créée par SÉGUIN et
« adopté par BURGI et par HEDINGER pour étudier
« la perméabilité de la peau aux médicaments nous
« a paru convenir à nos recherches.

« La solution de thiosulfate est placée dans une
« cupule de verre s'adaptant sur la peau du sujet
« à la faveur d'un large rebord de verre dépoli, la
« voûte de cette cupule porte deux ajutages munis
« chacun d'un robinet. L'adhésion de la cupule à
« la peau est assurée au moyen de ligatures en toile
« souple, larges de 3 centimètres ; ces ligatures
« passent en pont sur la voûte de la cupule entre
« les deux ajutages. L'étanchéité est assurée en
« enduisant le rebord dépoli avec un mélange de
« cire vierge et de vaseline préparé par fusion.

« Le contact est réalisé pendant un temps varia-
« ble, au niveau de zones cutanées suffisamment
« planes (creux épigastrique, abdomen, face inter-
« ne de la cuisse). Le remplissage s'effectue, la
« cupule étant en place, par l'une des tubulures

« (la plus déclive), tandis que l'autre sert à l'évacuation de l'air. En fin d'expérience, le sujet étant convenablement maintenu par des aides, l'évacuation de la solution de thiosulfate se réalise par une tubulure, l'autre permettant l'accès de l'air.

« Les dimensions des cupules utilisées étaient les suivantes : hauteur de voûte, 4 cm. ; longueur à la base, 7,5 cm. ; largeur à la base, 4,7 cm. (section à la base sensiblement elliptique) ; largeur du rebord plat dépoli, 12 mm ; volumes : 120 cc. - 122 cc. (déterminés par pesée).

« Les sujets choisis pour nos expériences étaient des adultes de 20 à 46 ans, en bon état de santé, maigres ou d'adiposité légère ; la zone épidermique choisie était savonnée, puis rincée abondamment à l'eau de fontaine, puis à l'eau distillée. La cupule, mise en place, recevait au moyen d'un tube de caoutchouc, sans pression, la liqueur de thiosulfate ; une libre circulation maintenue quelques instants permettait à la fois de chasser l'air contenu dans la cupule et de laver à même la liqueur de thiosulfate la zone épidermique utilisée. Le remplissage devait assurer soigneusement l'élimination complète de l'air. Il y parvenait facilement en raison de la position donnée aux ajutages situés exactement aux limites extrêmes de la voûte ; cette disposition des ajutages permettait également en fin d'expérience la vidange totale de la voûte. Après quelques essais, les sujets qui nous prêtaient bénévolement leur concours, nous ont permis d'expérimenter dans de bonnes conditions, s'astreignant en particulier à nous réserver des heures éloignées des phases digestives. »

L'auteur fait suivre ses travaux des conclusions suivantes :

« Dans la zone de concentration où nous avons
« opéré et à l'approximation de notre technique,
« il est donc permis de conclure que la peau n'est
« pas perméable à l'ion thiosulfate et à la molécule
« de thiosulfate de sodium ; on remarquera en par-
« ticulier que cette imperméabilité se vérifie aussi
« bien avec les solutions hypotoniques qu'avec les
« solutions hypertoniques. »

Ces conculsions, malgré tout, ne font suite qu'à des recherches portant sur un seul sel ; aussi bien devons-nous faire mention d'un travail antérieur de E. ROQUES, F. CAUJOLLE et J. REY, portant sur plusieurs sels hydrogénés du soufre et dont les résultats paraissent d'une grande importance. Ces auteurs ont conduit leurs travaux en employant l'hyposulfite de sodium, le sulfure et le sulfhydrate de sodium et enfin l'hydrogène sulfuré. Toutes ces substances ont été mises en œuvre sous forme de solutions aqueuses de concentrations variées. L'absorption des ions dissous a été étudiée également en fonction du temps d'application.

Les conclusions auxquelles sont arrivés les précédents auteurs, conclusions des plus intéressantes, sont les suivantes :

Si l'hyposulfite de sodium n'est pas absorbé, il n'en est pas de même pour SH^2 , SHNa ou SNa^2 . Il est à remarquer, cependant, que l'absorption va croissant, toutes choses égales d'ailleurs, du sulfure de sodium à l'hydrogène sulfuré. Ce fait témoigne du rôle probable joué par le pH dans son déterminisme.

« Nous avons été conduits à instituer une série
« d'expériences avec des solutions préparées non
« plus à partir d'un constituant défini déterminé,
« mais réalisées en vue de représenter le système

« hydrogène sulfuré-sulphhydrate-sulfure de sodium
« en équilibre à un pH déterminé. Dans de tels
« systèmes, lorsque le pH est bas, le constituant sul-
« furé dominant est SH^2 ; à $\text{pH} = 8$, les constituants
« dominants sont SH^2 et SHNa ; à $\text{pH} = 9$, les
« constituants dominants sont SHNa et SNa^2 , sui-
« vant les équilibres d'hydrolyse :



« Ces mélanges ont été obtenus en faisant passer
« un courant de SH^2 dans des mélanges tampons
« $\text{PO}^4\text{H}^2\text{K} + \text{PO}^4\text{HNa}^2$; des solutions contenant de
« 0,003 à 0,020 molécule-gramme de constituants
« sulfurés (exprimés en SH^2) ont été ainsi prépa-
« rées à $\text{pH} = 6, 7, 8$ et 9 .

« L'expérience prouve que, pour des concentra-
« tions équivalentes en soufre total (mesuré par
« l'iode), l'absorption va croissant en raison inverse
« du pH. Par exemple, pour des solutions conte-
« nant à très peu près 0,003 molécule-gramme pour
« 1.000 de soufre total exprimé en SH^2 , l'absorp-
« tion a été de 9 p. 100 à $\text{pH} = 9$, de 13 p. 100 à
« $\text{pH} = 8$, de 17,5 p. 100 à $\text{pH} = 7$, de 19 p. 100 à
« $\text{pH} = 6$; de telles solutions avaient une richesse
« en soufre oxydable par l'iode du même ordre de
« grandeur que celle des eaux sulfurées-sodiques
« pyrénéennes.

« Ces expériences montrent que l'absorption des
« éléments sulfurés est sous l'étroite dépendance
« du pH ; tout se passe comme si les molécules non
« dissociées SH^2 avaient un pouvoir pénétrant su-
« périeur à celui des molécules SHNa , SNa^2 , ou des
« ions SH^- ou SNa^- .

« Ces conclusions intéressent étroitement les
« techniques de cures thermales sulfurées : elles

« apportent un argument à l'appui de cette remar-
« quable méthode des étuves en galerie ou en
« caisse, que l'hydrologie antique pratiquait avec
« faveur et qui paraît injustement délaissée de nos
« jours dans beaucoup trop de stations.

« Elles peuvent expliquer aussi pourquoi, dans
« certaines affections tout au moins, les effets d'un
« bain sulfuré-sodique ne sont pas proportionnels
« à la sulfuration, mais peuvent également dépen-
« dre de sa réaction ionique. »



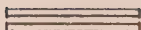
CONCLUSION

Cette revue d'ensemble que nous venons d'effectuer sur le transit diadermique des eaux sulfurées-sodiques franches n'a pas la prétention d'apporter à nos connaissances actuelles des conclusions définitives. Il nous a paru d'un haut intérêt de grouper dans ce mémoire les opinions anciennes et récentes sur l'absorption cutanée et particulièrement sur la sélection que la peau présente lorsqu'elle se trouve placée au contact de substances diverses. On relève dans les observations des médecins hydrologues de nombreuses améliorations et même des guérisons sur certains sujets qui n'usent de ces eaux que sous forme d'application externe, à l'exclusion de tout autre mode d'administration. Les résultats acquis doivent suivre très certainement, comme d'ailleurs en médecine courante et à la suite de l'application de topiques, la pénétration de substances médicamenteuses à travers l'épiderme et le derme.

Il est indéniable que, parmi l'infinité de substances connues et peut-être encore inconnues que véhiculent les eaux sulfurées-sodiques, un grand nombre peut-être ne sont pas acceptées par le revêtement cutané ; mais il en est d'une efficacité incontestable et qui, à la faveur de certaines circonstances physico-chimiques, pénètrent dans l'économie après avoir traversé les téguments. Il nous a suffi de citer certains gaz parmi lesquels peut être l'émanation du radium et ses produits de désintégration, l'hydrogène sulfuré, etc..., certaines molécules organiques du type philothion, les ferments libérés par les *Barégines* et enfin certains sels dont le transit est en corrélation étroite avec le pH de ces électro-

lytes particuliers, pour établir l'importance considérable que peut acquérir la balnéation dans un liquide aussi complexe. Aussi bien, les résultats acquis et les influences bienfaisantes relevées sur les maladies de la peau et aussi, d'une manière générale, sur la totalité de l'organisme sont-ils synthèse, la résultante des effets synergiques de tous les facteurs indissociables dans leur action de ces agents thérapeutiques naturels.

(Travail du laboratoire du Professeur FOURMENT)



BIBLIOGRAPHIE

Bibliographie Générale sur l'Absorption et sur l'Absorption cutanée

ARTHUS — Physiologie.

AVIERINOS — *Contribution à l'étude du salicylate de Méthyle*. (Thèse de Montpellier, 29 octobre 1897.)

MERAT et DOYEN. — Physiologie.

GELLHORN et Jean RÉGNIER, — *La perméabilité en physiologie et en pathologie générale*, 1936.

J. JADIN et A. ASTRUC. — *Précis d'hydrologie de géologie et de minéralogie*. (A. Maloine et Fils, éditeurs, Paris, 1920.)

MOUGEOT (A.). — *Le bain carbo-gazeux*. (Thèse de Paris, 1905.)

A. RICHAUD. — *Précis de thérapeutique et de pharmacologie*. (Masson et Cie, éditeurs, Paris, 1924.)

ZUNZ (Edg.). — *Eléments de pharmacodynamie générale*. (Masson, éditeurs, Paris, 1933-35.)

ADOLPH. — 1. *The passage of water through the skin of the frog, in the relation between diffusion and permeability*. (Amer. J. Physiol. LXXIII 85, 1925.)

2. *Electrostatic forces in the diffusion of water through collodion membranes between solutions of mixed electrolytes*. (Biol. Chem., LXIV 339, 1925.)

3. *Water exchanges of frogs with and without skin*. (Am. J. Physiol. 96 : 569-586, March. 1931.)

ARMIEUX. — *Etudes médicales sur Barèges*. (Masson, Paris, 1880.)

AUBERTOT (V.) et MOUGEOT (A.). — *La résorption transcutanée des gaz thermaux. Résultats positifs de l'expérimentation.* (Presse Médicale, 1934, T. I., 624-627.)

De la perméabilité de la peau et de la résorption transcutanée des gaz thermaux. (Annales d'hydrol., 1933-1934, pp. 402-415 et pp. 398-401.)

AUBERTOT (V.). — *Action physiologique du bain carbon gazeux dans les troubles cardio-artériels ; déductions thérapeutiques.* (Progrès Médical, 14 mai 1937, p. 747, N° 20.)

BINET (L.). — *Recherches sur le pouvoir absorbant du tissu sous-cutané.* (Presse Médicale, 1925, T. 33, p. 1934.)

BOITEL. — *Quelques considérations sur l'absorption cutanée.* (Thèse Lyon, 1895-1896, p. 7, 15.)

BORY (L.). — *Le Pouvoir absorbant de la peau.* (Clin. et labo. 30-10-31).

BURGI (E.). — 1. *Ueber die Pénétrationsfähigkeit verschiedener Substanzen durch die Haut.* (Sch. med. Wochr. 1935, LXV, p. 516.)

2. *Ueber die Wirkungen der Schwefelquellen.* (Sch. méd. Woch. 1934, LXIV, p. 116.)

3. *Neue wissenschaftliche Wege der balnéologie.* (Sch. méd. Woch. 1935, N° 39, p. 939.)

4. *Ueber die Durchlässigkeit der Haut für Arzneien und Gifte.* (Wiener klin. Woche. 1936, N° 51.)

5. Bruxelles Médical, C. R. des Journées Médicales de Bruxelles, 1930.

6. *De la perméabilité de la peau aux médicaments et aux poisons.* (Bruxelles Médical, N° 40, 2 août 1936.)

7. *La peau est imperméable aux sels mercuriels et perméable au mercure métallique.* (Rev. médicale de la Suisse Romande, 25 juin 1927.)

CAUJOLLE (F.). — 1. Annales de l'Institut d'Hydrologie de Paris, 1933, VIII, 249.

2. Annales du laboratoire d'Ax-les-Thermes, 1938, IV, 95.
 3. Bull. de la Fédér. des Pharmaciens du S.-O. et du Centre, février 1929.
 4. *Evolution de nos connaissances sur la Structure des Eaux Sulfurées-Sodiques*. (Extrait du Toulouse-Médical 15 décembre 1938.)
 5. *Méthode d'analyse des vapeurs de humage issues des sources sulfurées sodiques*. (Extrait des Annales de la Société d'Hydrologie, N° 3, année 1938-1939.)
 6. *Recherches sur l'alcalinité des Eaux sulfurées sodiques d'Ax-les-Thermes*. (Société d'Hydrologie et Climatologie de Toulouse, Session d'avril 1938.)
 7. Soc. d'Hydrologie et de Climatologie de Toulouse, Session de 1932.
- CAUJOLLE et VALDIGUIE. — *Les variations du rapport de Maillard pendant la cure sulfurée sodique*. (La Presse Thermale et Climatique, 15 novembre 1936.)
- CREYX (M.). — *Une incorrection du vocabulaire hydrologique*. (Soc. d'hydr. et de clim. de Bordeaux et du S.-O. 17 avril 1937.)
- COMEL. — *L'absorption cutanée*. (Giorn. ital. di Dermatologia e sifilologia, vol. LXXI, fasc. 4, août 1930, p. 1420.)
- COMMISSIONA (N.). — *La pellagre syndrome fonctionnel de dystonie neuro-végétative*. (Le Concours Médical, 17 nov. 1937, p. 3243.)
- DEBIDOUR. — *Contribution à l'étude des fonctions défensives de l'organe peau et de leur stimulation par divers procédés physiothérapiques*. (Ann. de Soc. Hyd. Méd., 30, T. 71, p. 273 à 291 et 305-355.)
- DESGREZ, BIERRY et LESCŒUR. — *Annales de l'Institut d'Hydrologie de Paris, 1924, II, 257.*
- DUFFOUR. — Bull. Soc. Histoire naturelle de Toulouse, 1926, LVII, 245.
- DUHAMEL (C.). — *Justification des méthodes thérapeutiques homéopathiques*. (Gaston Douin, édit. 1933.)

EIVATTE (E. L.). — *La chimie de la peau d'après les travaux récents de Unna et de ses collaborateurs.* (Ann. de Derm. et de Syph. II, 659, 680, 1915.)

FLESCHE. — Zeitsch. f. Hinderheilk, 1925, T. 39, N° 6.

FILHOL. — 1. Ann. de la Soc. d'Hydr. Médic. de Paris, T. IX, 1863.

2. *Les eaux minérales des Pyrénées.* (Edition posthume Joulie ; Masson, édit. 1888.)

3. *Nouvelles recherches sur la composition chimique des eaux sulfureuses des Pyrénées prises sur les lieux d'emploi.* (Bull. de la Soc. de Méd. de Toulouse, 1866.)

FOURMENT (P.). — 1. *Contribution à l'étude des boues végétominérales (barégines) contenues dans les eaux sulfurées sodiques de Barèges.* (Soc. d'H. N. de l'A. du N., T. XXI, p. 11, 1930.)

2. *Contribution à l'étude de la barégine des eaux de Barèges.* (Rapport présenté à la Journée de la Barégine, Société Médicale de Barèges, 9 sept. 1931.)

3. *La barégine des eaux sulfurées sodiques de Barèges.* (Thèse pour le doctorat en médecine, Bordeaux 1921.)

4. *Sur la cytologie des Thiothrix.* (C. R. de la Soc. de biol., T. XC.V, p. 1283, 1926.)

5. *Sur le mode de formation des barégines et sur le rôle des micro-organismes qu'elles renferment.* (Ibid., T. XCIV, p. 326, 1928.)

6. *Sur la flore des eaux thermales mono-sulfurées de Barèges.* (Ibid., T. XCVIII, p. 588, 1928.)

7. *La Station thermale de Barzun.* (Journal de Médecine de Bordeaux, art. 342, p. 1, novembre 1939.)

GLEY. — *Traité de physiologie.* (2 volumes, chez Baillière.)

GIBERTON. — Congrès International d'Hydrologie de Toulouse 1933, C. R. 322.

GOUGEROT et DEGOS. — *Résorption des colorants par les lésions cutanées inflammatoires.* (Bull. Soc. Franç. de Dermat. et Syph., XLIII, 622-624, 1936.)

GRANDEAN. — *De la non absorption par la peau dans le bain médicamenteux.*

KENSUKE MIYAZAKI. — *Sur le pouvoir de résorption de la peau : 1° Recherches expérimentales sur la résorption des substances colorantes par la peau normale.* (Japanese Journal of Dermatology and Urology, avril 1930, vol. XXX, N° 4.)

HEDIGER (S.). — *Gas permeability of living skin in gas baths and in carbon dioxide water baths.* (München med. Wchnschr. LXXCII, p. 134, 1322, 1930.)
Echanges gazeux à travers la peau, son importance en balnéologie. (Schweiz, med. Woch. LXII, juillet 1932.)

Action du soufre sur la résorption du CO₂ dans les bains carbo-gazeux. (Schweiz, med. Woch. LIX, mars 1929.)

HERBRAND (A.). — *Skin absorption of free hydrogen sulphide.* (Schweiz. med. Wchnschr. LXIII, 569, 1933.)

JEANSELME. — *Un homme plongé dans un bain absorbe-t-il de l'eau par sa surface cutanée ? Tel est le problème que se pose au VII^e siècle un médecin de la Thébàïde et qu'il résout par l'affirmative.* (Bull. Soc. Franç. d'Histoire de la Médecine, T. XV, p. 283 à 285, 1921.)

KRFUKOFF (A.). — *H₂S pénètre à travers la peau.* (Bulletin de l'Institut Balnéologique du Caucase Nord, 1927, 1928.)

LANDE (P.) et DERVILLÉE. — *Le rôle de la voie cutanée dans l'intoxication cutanée par le tétrachlorure de carbone. Recherches expérimentales sur le rat blanc et le cobaye.* (Annales de Médecine légale, XVI, 104, 109, 1936.)

LÉONARDON (M.). — *L'arsenic dans les eaux de Barèges.* (Bull. des trav. de la Soc. de Pharm. de Bordeaux, fasc. II, p. 104, 1935.)

LESNÉ (E.) et CLÉMENT (R.). — *Vitamines B, antinévritique de croissance et d'entretien.* (Le Monde Médical, 1^{er}, 15 juin 1936.)

- MOISSAN. — Bull. Soc. Chmique de Paris, 3^e série, 1903, XXIX, 437.
- MOLINERY. — *Contribution à l'étude de la barégine de Barèges*. (Presse Médicale, 30 janvier 1932, p. 167.)
- MORHARDT (P. E.). — *Le Radon en thérapeutique*. (Edit. Laboratoires Virac, mars 1939.)
- MOUGEOT (A.). — *Le bain carbo-gazeux, son action physiologique et thérapeutique dans les affections du cœur*. (Thèse de Médecine, Paris, 1904-1905.)
Quelques essais expérimentaux sur l'imbibition cellulaire par les eaux thermales. (Paris Médical, 2 avril 1938.)
Comment les acquisitions physiologiques récentes sur les fonctions de la peau éclairent le problème de la balnéologie. (Paris Médical, T. 77, p. 101-104, 1930.)
- MOUGEOT (A.) et AUBERTOT. — *Oxydations intratissulaires et bains thermaux carboniques*. (C. R. Acad. des Sciences, 17 juillet 1933.)
Activité des oxydations intratissulaires au cours des bains carbo-gazeux radio-actifs. (XIV^e Congrès International d'Hydrol. Climat. et Géol. Médic., Toulouse, octobre 1933.)
L'évolution des idées en hydro-balnéologie médicale ; la résorption des gaz thermaux ; résultats positifs de l'expérimentation. (Presse Médicale, 18 avril 1934, p. 624.)
La pénétration transcutanée des gaz radio-actifs au cours de la balnéation thermique de Royat. (Presse Médicale, 5 juillet 1933, p. 1068.)
Les échanges gazeux au cours des bains thermaux de Royat. (Presse Médicale, 2 août 1933, p. 1224.)
- MOURIQUAND (G.). — *Vitamine C devant la clinique et l'expérimentation*. (Le Monde Médical, 1^{er}-15 juin 1936.)
- PECH (J. L.). — *Recherches sur des eaux minérales françaises*. (An. de la Soc. d'Hydrol. et de Clim. Médic. de Paris, XLVIII, N^o 5, 144, 163, 1926-1927.)

PLANTIER. — *Contribution à l'étude de l'absorption par la peau humaine intacte des substances médicamenteuses fixes, solubles dans l'eau à l'état de poudre ou en solution aqueuse.* (Thèse Paris, 1893-1894.)

PRON (L.). — *L'absorption par la peau et la muqueuse rectale.* (Extrait du Vieux Bistouri, 20 janvier 1932, p. 2.)

RANDOUIN (Lucie). — *La nature chimique des vitamines et leur rôle dans les organismes animaux.* (Le Monde Médical, 1^{er}-15 juin 1936.)

REY (J.). — *Recherches expérimentales sur l'absorption cutanée des eaux sulfurées sodiques.* (Thèse Médecine, Toulouse, 1938.)

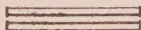
ROQUES (E.), CAUJOLLE (F.) et REY (J.). — *La perméabilité cutanée à l'hyposulfite de sodium, à l'hydrogène sulfuré et aux sulfures de sodium.* (Extrait du bulletin de l'Académie de Médecine, séance du 17 mai 1938, Tome 119, N° 19, p. 515.)

SÉGUIN. — Annales de Chimie, 1814, XC, p. 185.

STEJSKAL (de Vienne). — *Die Permeabilitat der Hautdecke.* (Zentrablatt Haut und Geschlechts Krank, 1928, T. 26, page 537-648.)

WINKLER (de Vienne). — *Die Endermatische Einführung von Hormonen.* (Dermatol. Woch. 1929, N° 41, octobre 1929, page 1483.)

ZIMMERN. — *L'introduction électrolytique des médicaments analgésiques.* (Le Progrès Médical, N° 23, page 989, 8 juin 1929.)



VU :
LE PRÉSIDENT DU JURY,
D^r PORTES.

VU :
L'ASSESEUR DU DOYEN,
COSTANTINI.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Alger, le 14 Novembre 1939.
LE RECTEUR,
P. MARTINO.

